

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 103/42

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/16

A 61 K 45/04

DEUTSCHES



PATENTAMT

Behördeneigenthum

DT 25 37 878 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 25 37 878

⑫

Aktenzeichen:

P 25 37 878.3

⑬

Anmeldetag:

26. 8. 75

⑭

Offenlegungstag:

10. 3. 77

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑮ ⑮

⑯

Bezeichnung:

Substituierte 2,6-Diamino-anthrachinone und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑰

Anmelder:

Hoechst AG, 6000 Frankfurt

⑱

Erfinder:

Winkelmann, Erhardt, Dr., 6233 Kelkheim; Raether, Wolfgang, Dr., 6072 Dreieichenhain; Rolly, Heinrich, Dr., 6233 Kelkheim

DT 25 37 878 A 1

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

Aktenzeichen:

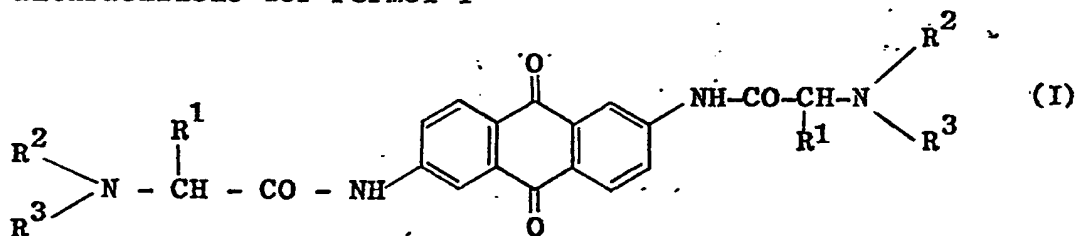
HOE 75/F 218

Datum:

Dr.KM/cr

Substituierte 2,6-Diamino-anthrachinone und Verfahren zu
ihrer Herstellung

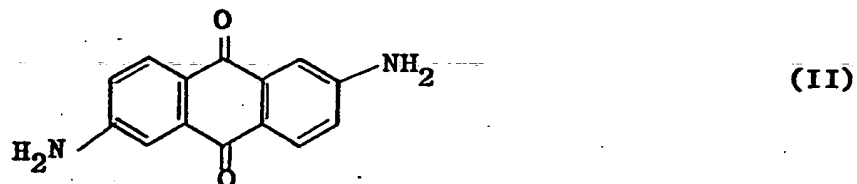
- Anthrachinon-bis-amidine sind nach der Patentanmeldung P 25 21 357.4 (HOE 75/F 118) zur Bekämpfung von Protozoen-erkrankungen wie Amöbiasis geeignet.
- Bis-acetamido-anthrachinone, insbesondere Bis-diäthylamino-acetamido-anthrachinon, haben nach der US-Patentschrift 3 859 315 entzündungswidrige Wirkungen. Gegenüber Protozoen wie Amöben sind diese Verbindungen jedoch nur schwach wirksam.
- Gegenstand der Erfindung sind substituierte 2,6-Diamino-anthrachinone der Formel I



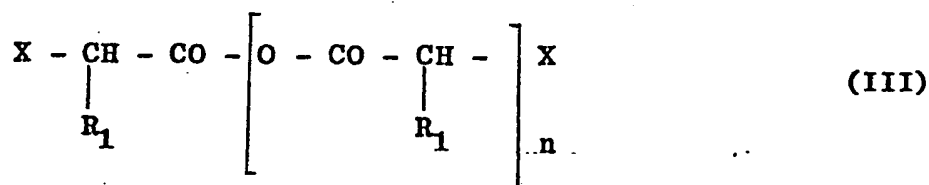
ORIGINAL INSPECTED

worin R^1 Wasserstoff oder Methyl bedeuten und R^2 und R^3 entweder gleich sind und in diesem Fall Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder worin R^2 und R^3 verschieden sind, in welchem Fall R^2 Wasserstoff und R^3 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl bedeuten, sowie die Additionssalze dieser Verbindungen mit einer physiologisch verträglichen Säure.

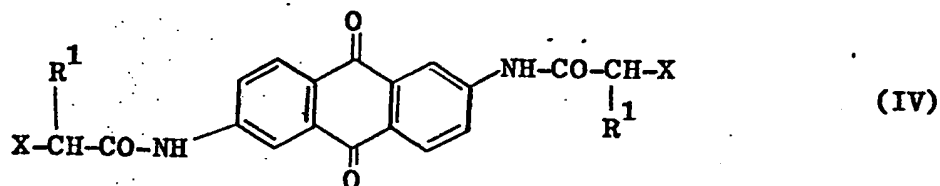
Gegenstand der Erfindung ist weiter ein Verfahren zur Herstellung von Diamino-anthrachinonen der Formel I, sowie von deren Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein 2,6-Diamino-anthrachinon der Formel II



mit einem α -Halogenacetylcarbonsäurederivat der Formel III

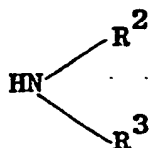


worin X ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod und n null oder eins bedeutet, umgesetzt, und das so erhaltene Bis- α -Halogenacetylamino-anthrachinon der Formel IV



worin X und R^1 die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V

- 3 -



(V)

worin R^2 und R^3 die angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, und ggf. die so erhaltene Verbindung der Formel I durch Zusetzen einer physiologisch verträglichen Säure in das entsprechende Salz überführt.

Als α -Halogencarbonsäurederivate der Formel III kommen beispielsweise in Frage

α -Chlor-essigsäurechlorid oder -bromid,
 α -Brom-essigsäurechlorid oder -bromid,
 α -Jod-essigsäurechlorid oder -bromid,
 α -Chlor-propionsäurechlorid oder -bromid,
 α -Brom-propionsäurechlorid oder -bromid,
 α -Jod-propionsäurechlorid oder -bromid,
 α -Chlor-essigsäureanhydrid,
 α -Brom-essigsäureanhydrid,
 α -Jod-essigsäureanhydrid,
 α -Chlor-propionsäureanhydrid,
 α -Brom-propionsäureanhydrid,
 α -Jod-propionsäureanhydrid-

Die Zwischenprodukte der Formel IV sind insbesondere

2,6-Bis- α -chloracetylaminoanthrachinon,
 2,6-Bis- α -bromacetylaminoanthrachinon,
 2,6-Bis- α -jodacetylaminoanthrachinon,
 2,6-Bis- α -chlorpropionylaminoanthrachinon,
 2,6-Bis- α -brompropionylaminoanthrachinon,
 2,6-Bis- α -jodpropionylaminoanthrachinon,

Als Ausgangsstoffe der Formel V kommen beispielsweise in Frage

Ammoniak, (Mono-) Methylamin, Äthylamin, Propylamin, Isopropylamin, Butylamin, Isobutylamin und Dimethylamin.

Die beiden Reaktionsschritte des Herstellungsverfahrens werden im allgemeinen zweckmäßig mit äquivalenten Mengen der jeweiligen Ausgangsstoffe durchgeführt. Bei flüchtigen Reaktionspartnern empfiehlt sich die Anwendung eines Überschusses.

Die Umsetzungen werden vorteilhaft in einem Lösungs- oder Verteilungsmittel durchgeführt, sind jedoch auch ohne Lösungs- oder Verteilungsmittel durchführbar.

Als Lösungs- oder Verteilungsmittel kommen bei beiden Reaktionsschritten vorzugsweise aprotische Lösungsmittel in Frage, beispielsweise Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon, Diäthylketon, Methylbutylketon, Äther, wie Diisopropyläther, Äthylenglycol-dimethyläther, -diäthyläther, Diäthylenglycol-dimethyläther, -diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Amide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Halogenkohlenwasserstoffe, wie Chloroform, 1,2-Dichloräthan, Chlorbenzol oder 1,2-Dichlorbenzol.

Der beim ersten Reaktionsschritt anfallende Halogenwasserstoff kann ggf. durch Zusatz einer Base abgefangen werden.

Als Basen kommen beispielsweise in Frage

Triäthylamin, Pyridin, sowie Alkali- und Erdalkalicarbonate und -bicarbonate.

Der beim zweiten Reaktionsschritt anfallende Halogenwasserstoff wird bei Verwendung eines Überschusses des eingesetzten Amins der Formel V gebunden. Bei Umsetzung äquivalenter Mengen des Amins der Formel V fällt das Endprodukt der Formel I als halogenwasserstoffsäures Salz an und kann ggf. durch Alkalischstellen in die freie Base der Formel I überführt werden.

Die Temperaturen des ersten Reaktionsschrittes liegen bei der Verwendung eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei 60 - 80°C, ohne Lösungs- oder Verdünnungsmittel zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei 100 - 130°C.

Die Temperaturen des zweiten Reaktionsschrittes liegen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei 60 - 80°C.

Die Reaktionszeiten betragen je nach Temperaturbereich wenige Minuten bis einige Stunden.

Die neuen Verbindungen der Formel I können ggf. in üblicher Weise mit physiologisch verträglichen Säuren in Salze übergeführt werden.

Als physiologisch verträgliche Säuren kommen beispielsweise in Frage Halogenwasserstoffsäuren, insbesondere Salzsäure, ferner Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Weinsäure.

Erforderlichenfalls kann eine Reinigung der Verfahrenserzeugnisse durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch erfolgen.

Die neuen Verbindungen der Formel I sind gut verträglich und eignen sich zur Bekämpfung von Protozoen rkrankungen bei Mensch und Tier, wie si durch Infektionen mit Amöb n, z.B. *Entamoeba histolytica*, hervorgerufen werden. Die neuen Verbindungen der Formel I weisen auch eine starke interferoninduzierende Wirkung auf. Sie wirken gegen verschiedene Viren, insbesondere gegen Influenza- und Encephalomyocarditis-Viren.

Die Anwendung der neuen Verbindungen kann oral, parenteral oder lokal, z.B. nasal, erfolgen.

Die orale Anwendung erfolgt in Form von pharmazeutisch üblichen Zubereitungen, z.B. von Tabletten oder Kapseln, die pro Tagesdosis etwa 10 bis 1000 mg des Wirkstoffes in Mischung mit einem gebräuchlichen Trägerstoff und/oder Konstituens enthalten.

Die parenterale Anwendung erfolgt in Form von Lösungen, insbesondere in Wasser, ggf. unter Zusatz von physiologisch verträglichen Additiven zur Stabilisierung.

Die nasale Anwendung erfolgt in Form von Lösungen oder von Sprays, bei welchen eine geeignete Lösung des Verfahrens-erzeugnisses durch ein physiologisch indifferentes Treibgas fein zerstäubt wird.

Herstellungsbeispiele:Beispiel 11.1) 2,6-Bis-(dimethylamino-acetyl-amino)-anthrachinon

29,1 (0,1 Mol) 2,6-Bis-(chloracetyl-amino)-anthrachinon werden in 1200 ml Äthylenglycoldimethyläther suspendiert und gasförmiges Dimethylamin eingeleitet. Die Umsetzung erfolgt in exothermer Reaktion. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird noch 1 Stunde auf 85°C (Rückfluß) erhitzt und das Einleiten von Dimethylamin fortgesetzt. Die Reaktionslösung wird noch warm von ungelösten Rückständen abgesaugt. Aus dem Filtrat kristallisiert nach Abkühlung das Endprodukt aus; es wird abgesaugt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. ...

Man erhält so 29,5 g (72 % der Theorie) 2,6-Bis-(dimethylamino-acetyl-amino)-anthrachinon in Form von gelben Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 250 - 251°C.

Aus der freien Base wird auf übliche Weise mit äquivalenten Mengen alkoholischer Salzsäure das Dihydrochlorid (Schmelzpunkt > 300°C) hergestellt.

Das als Ausgangsstoff verwendete 2,6-Bis(chloracetyl-amino)-anthrachinon (Schmelzpunkt > 300°C) wird aus 2,6-Diamino-anthrachinon durch Umsetzung mit Chloracetylchlorid bei 110°C, oder mit Chloressigsäureanhydrid bei 140°C, in Gegenwart katalytischer Mengen konz. Schwefelsäure in guten Ausbeuten hergestellt.

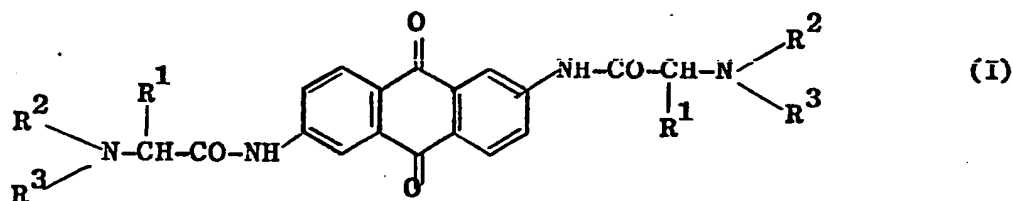
Auf gleiche Weise wird das als Ausgangsstoff verwendete 2,6-Bis-(chlor-1-propionyl-amino)-anthrachinon aus 2,6-Diamino-anthrachinon und α -Chlorpropionsäurechlorid oder α -Chlorpropionsäureanhydrid hergestellt.

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden erhalten:

- 1.2) Aus 2,6-Bis-(chloracetyl-amino)-anthrachinon (CAA) und Ammoniak das 2,6-Bis-(amino-acetyl-amino)-anthrachinon, Fp $> 300^{\circ}\text{C}$
- 1.3) Aus CAA und Methylamin das 2,6-Bis-(methyl-amino-acetyl-amino)-anthrachinon, Fp. 265°C
- 1.4) Aus CAA und Äthylamin das 2,6-Bis-(äthyl-amino-acetyl-amino)-anthrachinon
- 1.5) Aus CAA und Propylamin das 2,6-Bis-(propyl-amino-acetyl-amino)-anthrachinon
- 1.6) Aus CAA und Isopropylamin das 2,6-Bis-(isopropyl-amino-acetyl-amino)-anthrachinon
- 1.7) Aus CAA und Butylamin das 2,6-Bis-(butyl-amino-acetyl-amino)-anthrachinon, Fp. 177°C
- 1.8) Aus CAA und Isobutylamin das 2,6-Bis-(isobutyl-amino-acetyl-amino)-anthrachinon
- 1.9) Aus 2,6-Bis-(chlor-1-propionyl-amino)-anthrachinon (CPA) und Ammoniak das 2,6-Bis-(amino-1-propionyl-amino)-anthrachinon
- 2.0) Aus CPA und Methylamin das 2,6-Bis-(methyl-amino-1-propionyl-amino)-anthrachinon
*)
- 2.2) Aus CPA und Propylamin das 2,6-Bis-(propyl-amino-1-propionyl-amino)-anthrachinon
- 2.3) Aus CPA und Isopropylamin das 2,6-Bis-(isopropyl-amino-1-propionyl-amino)-anthrachinon
- 2.4) Aus CPA und Butylamin das 2,6-Bis-(butyl-amino-1-propionyl-amino)-anthrachinon
- 2.5) Aus CPA und Isobutylamin das 2,6-Bis-(isobutyl-amino-1-propionyl-amino)-anthrachinon
- 2.6) Aus CPA und Dimethylamin das 2,6-Bis-(dimethyl-amino-1-propionyl-amino)-anthrachinon, Fp. 238°C .
- *) 2.1) Aus CPA und Äthylamin das 2,6-Bis-(äthyl-amino-1-propionyl-amino)-anthrachinon

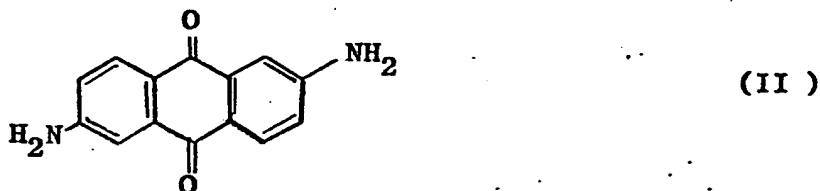
PATENTANSPRÜCHE

1. Substituierte 2,6-Diamino-anthrachinone der Formel I

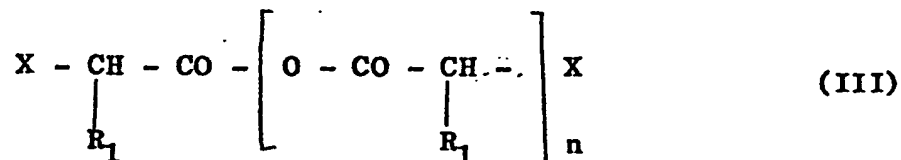


worin R^1 Wasserstoff oder Methyl bedeuten und R^2 und R^3 entweder gleich sind und in diesem Fall Wasserstoff oder Methyl bedeuten, oder worin R^2 und R^3 verschieden sind, in welchem Fall R^2 Wasserstoff und R^3 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit ein bis vier Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie die Additionssalze dieser Verbindung mit einer physiologisch verträglichen Säure.

2. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2,6-Diamino-anthrachinonen der Formel I in Anspruch 1, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2,6-Diamino-anthrachinon der Formel II

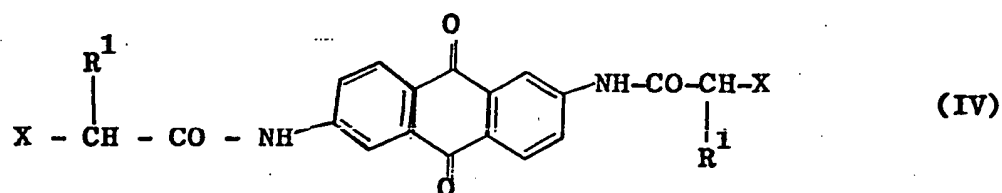


mit einem α -Halogencarbonsäurederivat der Formel III



worin X ein Halogenatom und n null oder eins bedeutet, umgesetzt,

und das so erhalten Bis - \mathcal{L} -Halogenacylamino-anthrachinon der Formel IV



worin X und R^1 die angegebenen Bedeutungen haben mit einer Verbindung der Formel V



worin R^2 und R^3 die angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und ggf. die so erhaltene Verbindung der Formel I durch Zusetzen einer physiologisch verträglichen Säure in das entsprechende Salz überführt.

3. Pharmazeutisches Mittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer Verbindung der Formel I in Anspruch 1, in Mischung mit einem pharmazeutisch üblichen Trägerstoff.
4. Verwendung einer Verbindung der Formel I in Anspruch 1, zur Bekämpfung von Protozoen und Viren, sowie als Interferoninduktor.